*se precisar rever esa aula de introducción

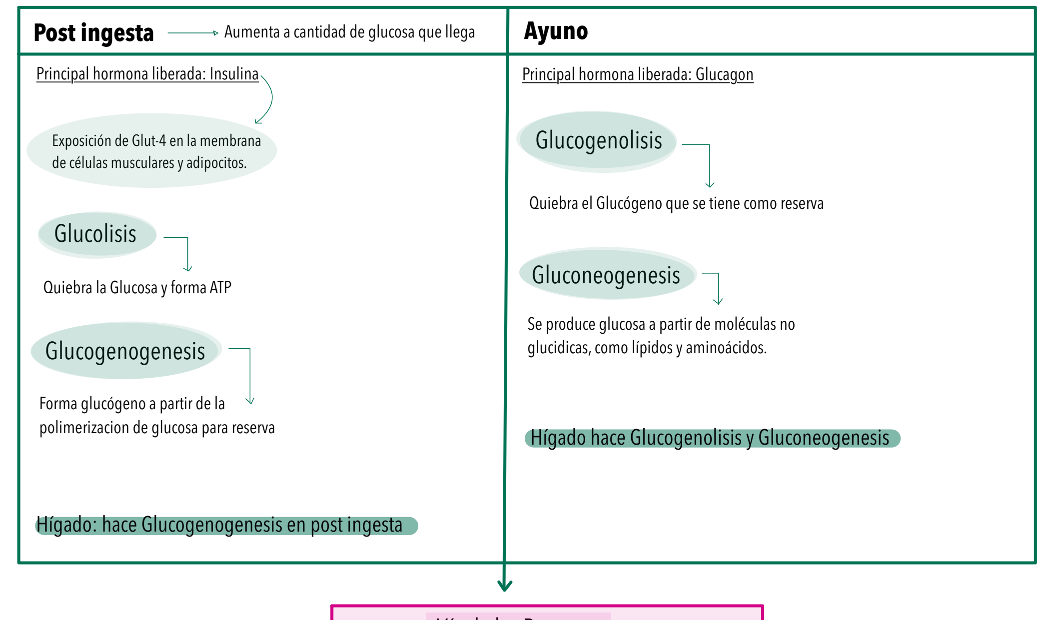
Metabolismo de Biomoleculas

- Glúcidos
- Lípidos
- Proteínas
- Ac. Nucleicos

(Músculo esquelético que comemos)

Glucógeno: polímero de glucosa de origen animal
Almidón: polímero de glucosa de origen vegetal

Metabolismo de Glúcidos



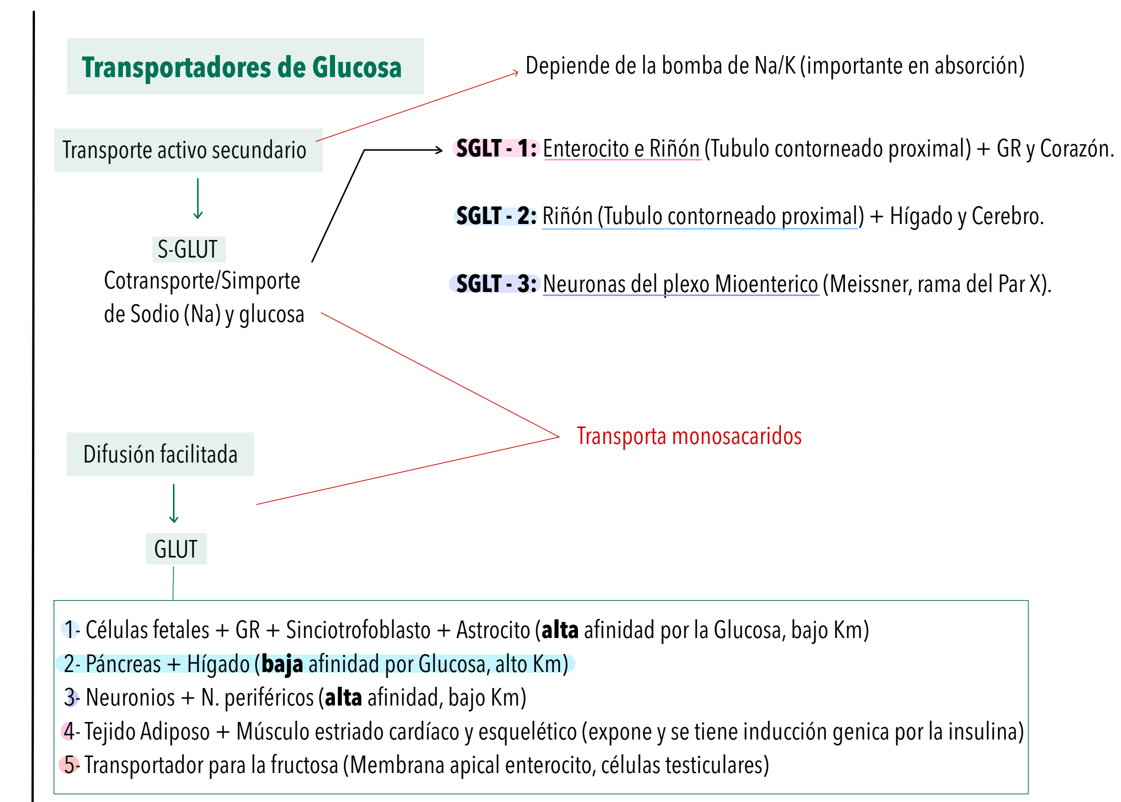
Vía de las Pentosas

Sirve para los dos momentos metabólicos
Genera NADPH para el mecanismo antioxidante
Colabora para síntesis de ADN

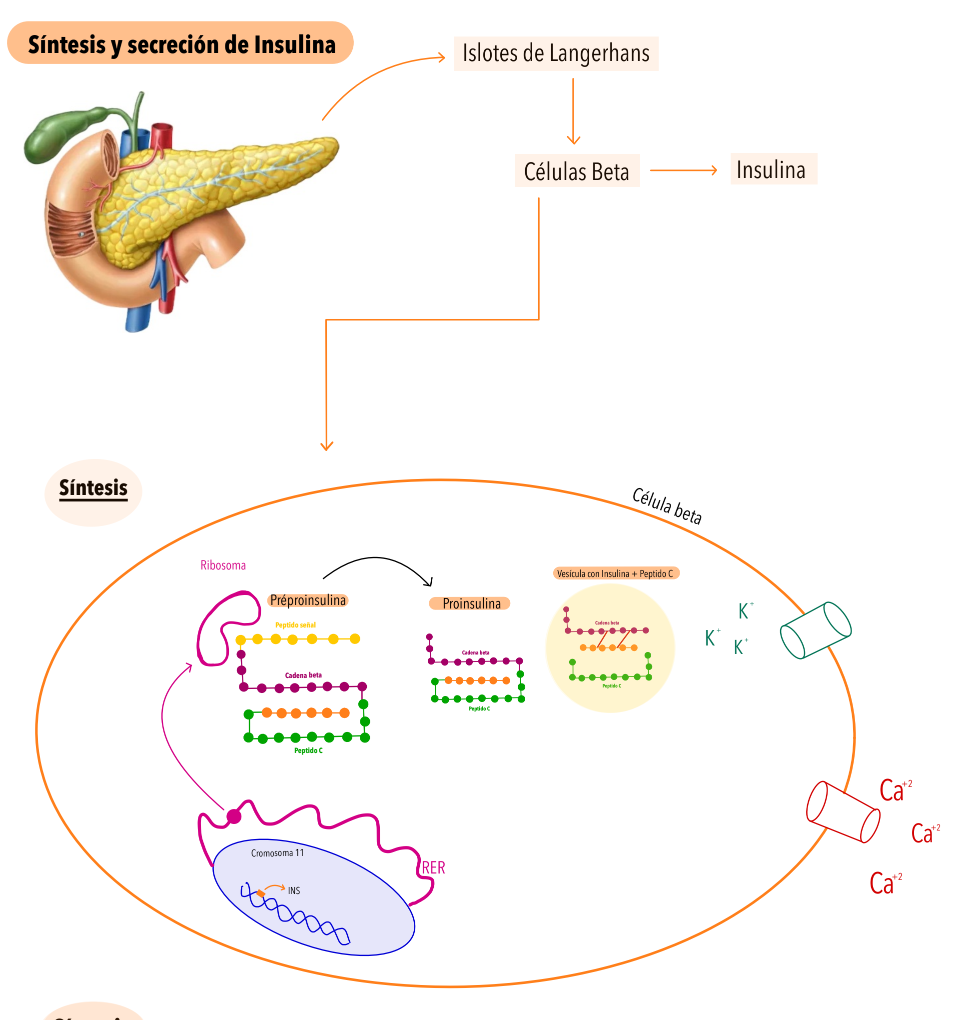
- Los dos momentos metabólicos no van ocurrir al mismo tiempo porque genera un **Ciclo fútil**, ya que ocurren procesos antagónicos entre los dos.
- Se utiliza una **Regulación Coordinada**: va organizar las vías para que no ocurra el Ciclo fútil.

Preguntas:
Como usted me garante que el cuerpo va esta haciendo glucolisis y glucogenogenesis al mismo tiempo?

Transportadores de Glucosa



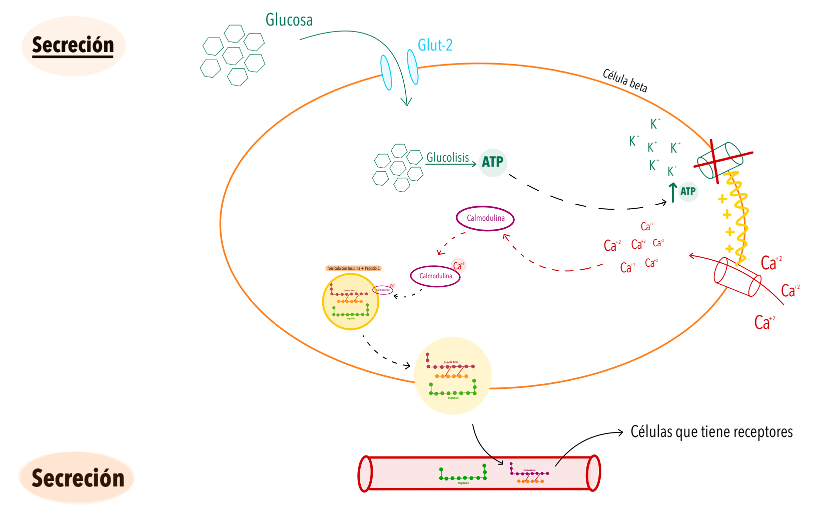
Glut - 2: tiene baja afinidad porque la. Glucosa que llega en el hígado no puede ser absorbida por los hepatocitos para reserva, ya que el sistema nervioso necesita de mucha glucosa, dese modo la glucosa que llega por la vena porta va seguir directamente para el cerebro.



Síntesis

- En el cromosoma 11 hay el Gen INS que induce la síntesis de insulina y cuando activado va hacer la transcripción y luego la traducción formando un Peptido.
- Se forma la Préproinsulina: hay un peptido señal + cadena beta + peptido C + cadena alfa.
- Proinsulina: cadena beta + peptido C + cadena alfa, luego Peptido C se desprende y hay puentes disulfuro entre cadena beta y alfa.
- Cadena beta + cadena alfa = Insulina / + Peptido C ⟶ Se encuentran adentro de una vesícula y cuando se libera Insulina, libera también el Peptido C.
- Insulina tiene vida media muy baja, el Peptido C sirve para cuantificar la secreción de Insulina.

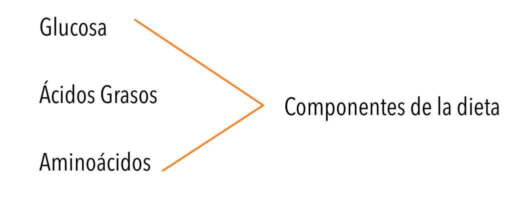
Secreción



Secreción

- La glucosa ingresa en la célula beta pancreática a través del Glut - 2, que posee baja afinidad por la Glucosa.
- Cuando la Glucosa ingresa en la célula va pasar por la Glucolisis (una vía glucolítica) = produce ATP.
- ATP va actuar en un canal de K^+ sensible, cuando aumenta la concentración de ATP en la célula, el canal de K^+ se cierra, eso hace con que no se tenga el intercambio del K^+ en la célula porque no sale, acumula el K^+.
- El acúmulo de cargas positivas adentro de la célula, la membrana va despolarizar, abriendo un canal de Ca^{+2} voltaje dependiente, promoviendo la entrada de Ca^{+2} en la célula.
- El Ca^{+2} es un potente segundo mensajero, una de las posibilidades que puede ocurrir con este Ca^{+2}, es unirse a Calmodulina, formando el Complejo Ca^{+2}/Calmodulina que va estimular la exposición de la vesícula que tiene la Insulina + Peptido C, que cuando las membranas se fusionan estes componentes son liberados en la circulación.
- La Insulina que fue liberada va unirse a su receptor e promover la activación de todas las vías que hace parte, promoviendo por ejemplo la exposición del Glut-4 en el Adipocito, permitiendo la captación de la Glucosa por los tejidos insulina dependientes (Adiposo y Músculo estriado en reposo).

Factores que estimulan la liberación de Insulina



Acetilcolina (Sistema Parasimpatico) ⟶ Estimula células beta

VER SECRECION DE GLUCAGON.

PEGAR CON HOJA SOBRE DIF. DE MUSC.Y HÍGADO.

Factores que inhiben la liberación de Insulina

Adrenalina y Noradrenalina ⟶ Inhibe células beta

Células Delta pancreaticas secretan Somatostatina ⟶ Inhibe liberación de Insulina



Informaciones

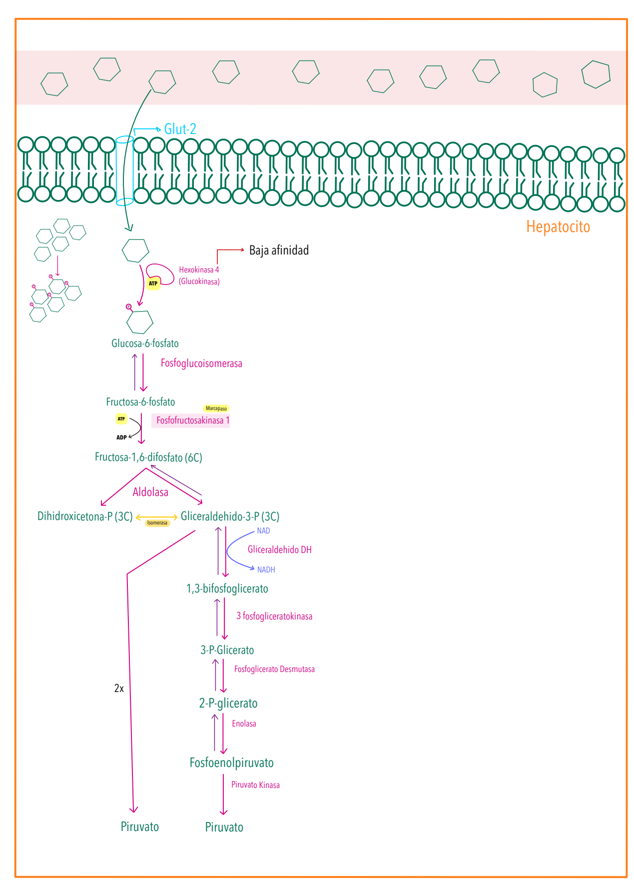
- Glucolisis ocurre en el citosol.
- Glucosa es una HEXOSA: azúcar de 6 carbonos ($C_6H_{12}O_6$)
- Kinasa de 6 carbonos: hexokinasas (todas son regulables)

Hexokinasas 1
Hexokinasas 2
Hexokinasas 3

Regulación: cuando hay cantidades de Glucosa-6-fosfato suficientes va inhibir las hexokinasas 1,2 y 3 (Feedback negativo)

Hexokinasas 4 (HÍGADO y PÁNCREAS)

- El Piruvato generado va generar varias moléculas de ATP que participa de regulaciones de esta vía (da señal alta energía para frenar la vía).
- La vía se divide en dos fases, una que hay gasto de ATP y otra que sintetiza ATP.
- **OBSERVACIÓN:** 1 molécula de Glucosa va generar 2 moléculas Gliceraldehido-3-P, que termina formando 2 Piruvatos.



Vía Glucolisis

- En el Hígado la Glucosa va entrar en la célula a partir del transportador Glut-2, como este transportador tiene baja afinidad por la glucosa es necesario que se tenga alta [] de glucosa en los vasos sanguíneos para que esa glucosa pase al hepatocito por el Glut-2 (por un gradiente de concentración).
- Como la glucosa pasa por un gradiente de concentración, cuando aumenta su concentración en la célula y disminuye en el vaso, esa glucosa tiene tendencia a pasar al vaso sanguíneo, dese modo el cuerpo encuentra una manera de imperdir que la glucosa salga de la célula.
- En el hígado (y páncreas) hay la Hexokinasa 4 (o Glucokinasa), esta enzima va fosforilar la glucosa en el carbono 6, pasando esta Glucosa a Glucosa-6-fosfato, cuando una molécula es fosforilada su interacción química con el medio se altera, entonces ahora las Glucosas no logran salir de la célula.
- Esta glucosa a partir de este momento participa de una encrucijada metabólica, donde puede seguir por 3 caminos: Glucolisis, Glucogenogenesis y Vía de las pentosas. (Eso porque encuentrase en pos ingesta, ya que hay una aumento de glucosa en sangre).

Vía Glucolisis

- La Glucosa-6-fosfato, va sufrir la acción de una enzima llamada Fosfoglucoisomerasa (va transformar esta Glucosa en un isomero), formando la Fructosa-6-fosfato.
- La Fructosa-6-fosfato va ser catalizada por la enzima Fosfofrutokinasa, que va fosforilar en el C 1, generando la Fructosa-1,6-difosfato (6C).
- La Fructosa-1,6-difosfato va ser catalizada por la enzima Aldolasa, que genera dos moléculas de 3C, siendo la Dihidroxicetona-P (3C) y la Gliceraldehido-3-P (3C), que son isomeros y tienen una isomerasa entre las dos moléculas, eso significa que se puede pasar la Dihidroxicetona-P a Gliceraldehido-3-P o al revés. (La acción de la isomerasa puede ocurrir por necesidades metabólicas, en general termina formando 2 moléculas de Gliceraldehido-3-P).
- El Gliceraldehido-3-P va ser catalizado por la enzima Gliceraldehido Deshidrogenasa, que utiliza como coenzima el NAD, generando un NADH y la molécula 1-3-bifosfoglicerato.
- La 1-3-bifosfoglicerato va ser catalizada por la 3-Fosfoglicerato Kinasa, generando la 3-P-glicerato, que va ser catalizado por la Fosfoglicerato Desmutasa, generando la 2-P-glicerato.
- La 2-P-glicerato va ser catalizada por la enzima Enolasa, generando Fosfoenolpiruvato que va ser fosforilado por una Piruvato Kinasa, generando el Piruvato.

Regulación de la Glucolisis

- Hexokinasa 4 (Glucokinasa): tiene es regulación genica por insulina (solo ocurre con esta enzima en higado).
- Fosfofructokinasa 1: va utilizar ATP, liberando ADP + Pi, siendo un reacción irreversible.

- Es la Enzima Marcapaso de la vía.
- Para todas las células (alosterica +): ocurre cuando hay señal de baja energía, por lo tanto se modula a partir de ADP y NAD.
- Para todas las células (alosterica –): señal de alta energía, siendo modulada por ATP, NADH, Citrato (muestra que CK está funcionando).
- Célula muscular: Ca liberado en el citoplasma es indicativo de que va ocurrir una contracción, por lo tanto es necesario ATP, así este Ca va estimular (modulador +) esta enzima .
- NH4 solo: estimula la Fofofructokinasa 1.
- NH4 (o NH3)+ H : inhiben (moduladores alostericos –) la enzima (demuestran stress muscular, son liberados cuando el Piruvato sigue la vía de Glucolisis anaeróbica, que genera Lactato, producto dañoso para la célula, de este modo para frenar eso es necesario que se frene toda la Glucolisis por eso actúa en esta enzima).
- Modulador alosterico + del HÍGADO:

En el hígado hay un enzima "prima" de la Fosfofructokinasa 1, que es la Fosfofructokinasa 2, que también utiliza la Fructosa-6-fosfato como sustrato, generando Fructosa-2,6-difosfato, el aumento de esta molécula hace con que la FFK1 quiera aumentar su actividad, de este modo la Fructosa-2,6-difosfato actúa como modulador alosterico + de la FFK2 (estimula mucho +++).

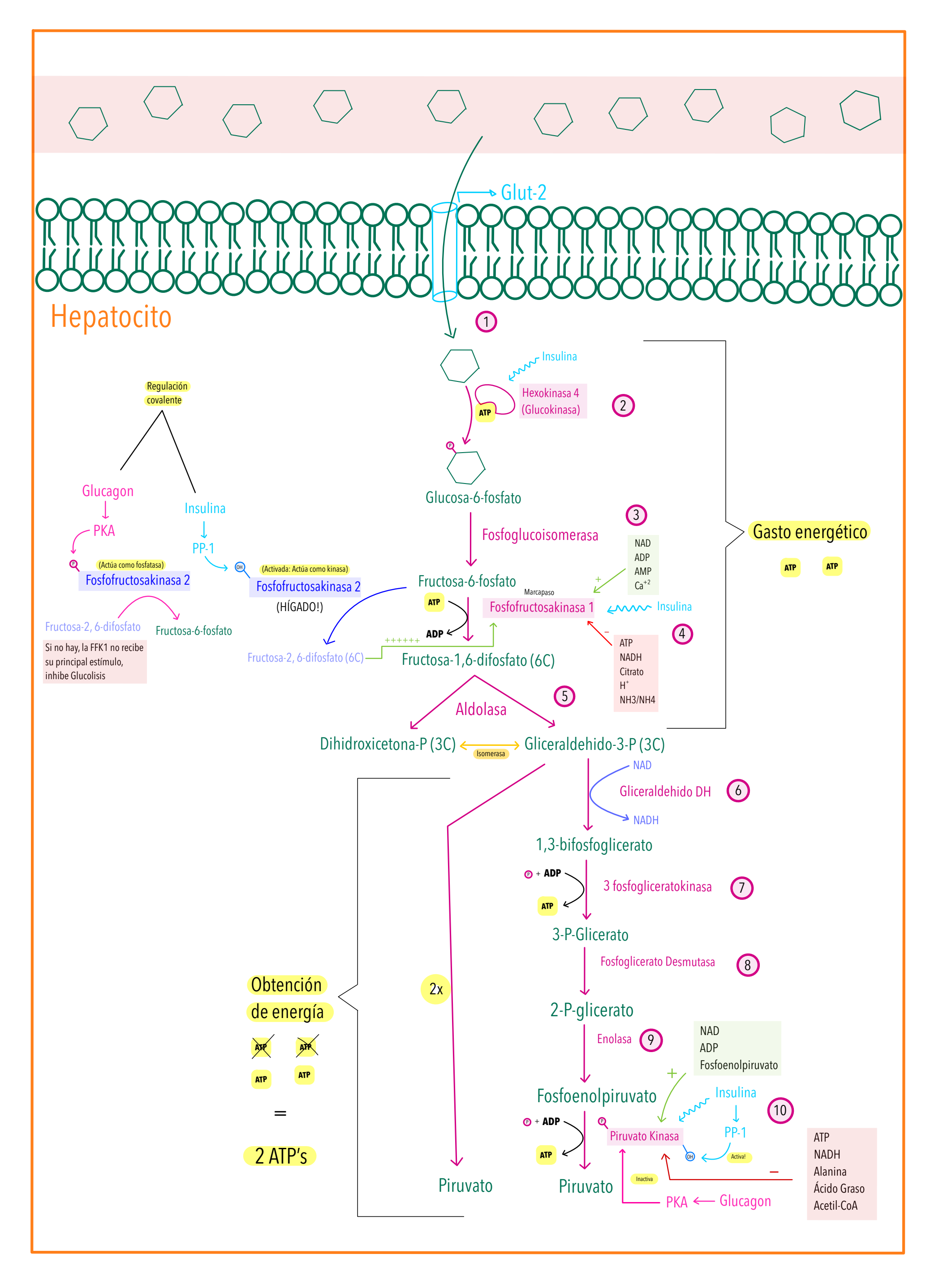
- También tiene regulación genica por Insulina.

- Fosfofructosakinasa 2: tienen regulación covalente por fosforilación (actúa como fosfatasa) y desfosforilacion (actúa como kinasa).
- Piruvato Kinasa: tiene regulación genica por insulina.

- Covalente: va ser desfosforilada por PP-1 (vía insulinica), donde esta activa desfosforilada, cuando hay liberación de Glucagon con activación de PKA, va fosforilado esta enzima y inhibe
- Alosterica:

Positiva: NAD, ADP y Fosfoenolpiruvato.
Negativa: ATP, NADH, Alanina, Ácido Graso y Acetil-CoA.

Regulación



+ Informaciones:

FFK2 (Fosfofructosakinasa 2): es una enzima bifuncional.

- Va actuar como kinasa cuando se encuentra desfosforilada, la enzima que desfosforila la FFK2 es la PP-1, que va ser activada a partir de la vía de insulina, y va desfosforilar la Fosfofructosakinasa 2, que cuando desfosforilada se encuentra activa y va utilizar la Fructosa-6-P como sustrato, generando la Fructosa-2,6-diP, que es el principal modelador alosterico + de la FFK1, esta actividad va estimular la glucólisis hepática en postingesta

- En el ayuno hay liberación de glucagon que a partir de su vía activa una PKA, esta PKA fosforila la FFK2, que cuando fosforilada no tiene actividad kinasa, va tener actividad fosfatasa, que va desfosforilar la Fructosa-2,6-diP, que va pasar a Fructosa-6-P, como no hay Fructosa-2,6-diP que es un importante modulador + de la enzima marcapaso (FFK1), hay una inhibición de la Glucolisis hepática.

Preguntas:

- Como se encuentra la concentración de Piruvato hepatico en pos ingesta?

- Aumentado, porque en pos ingesta se tiene liberación de insulina, en una de sus vías hay activación de fosfatasa (PP-1), que desfosforila la Fosfofructosakinasa 2, que cuando desfosforilada se encuentra activa y va utilizar la Fructosa-6-P como sustrato, generando la Fructosa-2,6-diP, que es el principal modelador alosterico + de la FFK1 y esta enzima cuando está activa, también utiliza la Fructosa-6-P y genera Fructosa-1,6-diP (de ahí continúa la vía).

Balance energético de la Glucolisis

- En la 1ª fase de la vía se gasta 2 moléculas de ATP, en reacciones que se utilizan kinasas.

- En la Hexokinasa 4 y en la Fosfofructosakinasa 1, como son reacciones de fosforilación, en este caso va ser del ATP que se retira el fosforo (P).

- En la 2ª fase hay obtención de energía (ATP).

- La reacción a partir de la 3 fosfoglicerato kinasa, esta enzima va pasar el 1,3-bifosfatoglicerato a 3-P-glicerato, donde va fosforilado un ADP, generando una molécula de ATP (Fosforilación a nivel del sustrato, utiliza energía libera de un enlace de alta energía para generar un otro enlace generando ATP)

- Piruvato kinasa hace la misma reacción de fosforilación a nivel del sustrato.

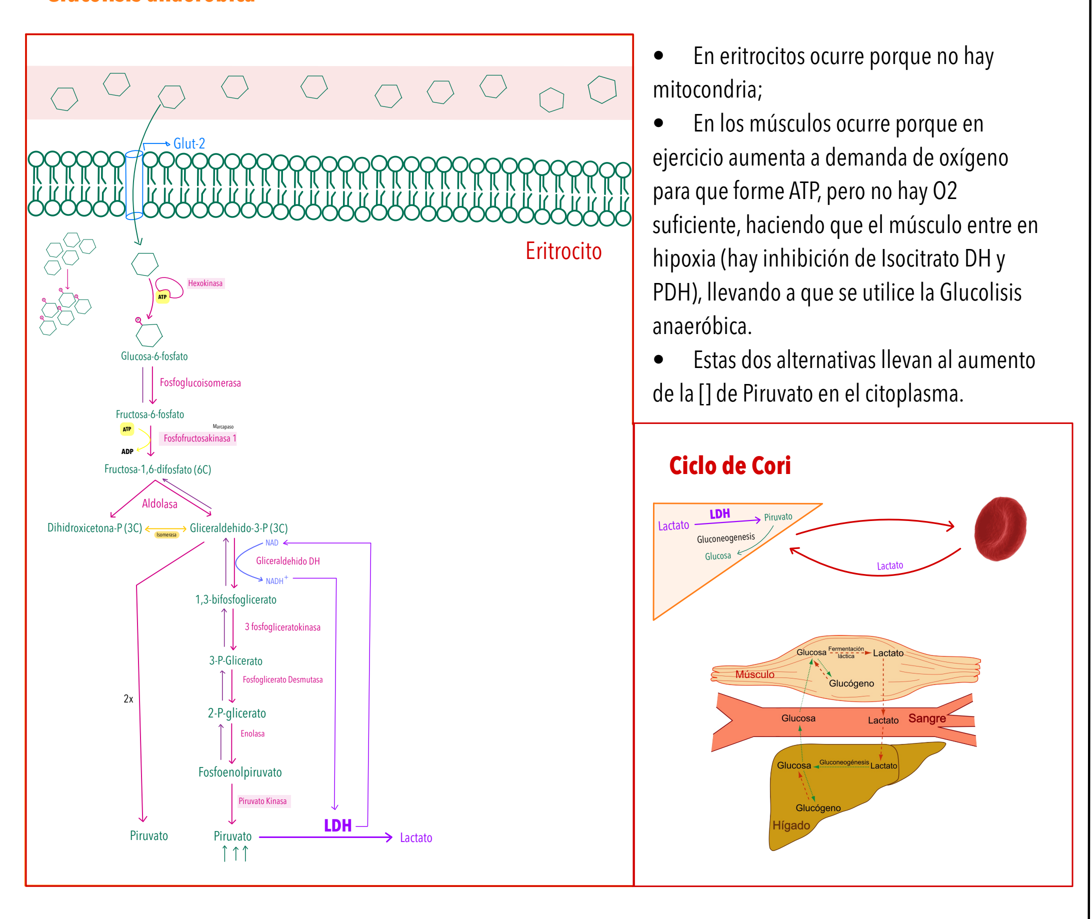
TIPS

Músculo Pos ingesta: falar principalmente do calcio

Músculo en ejercicio: Regulación por ADP, AMP y Calcio

Hígado: Falar da regulación de la FFK2 que genera Fructosa-2,6-bifosfato

Glucolisis anaeróbica



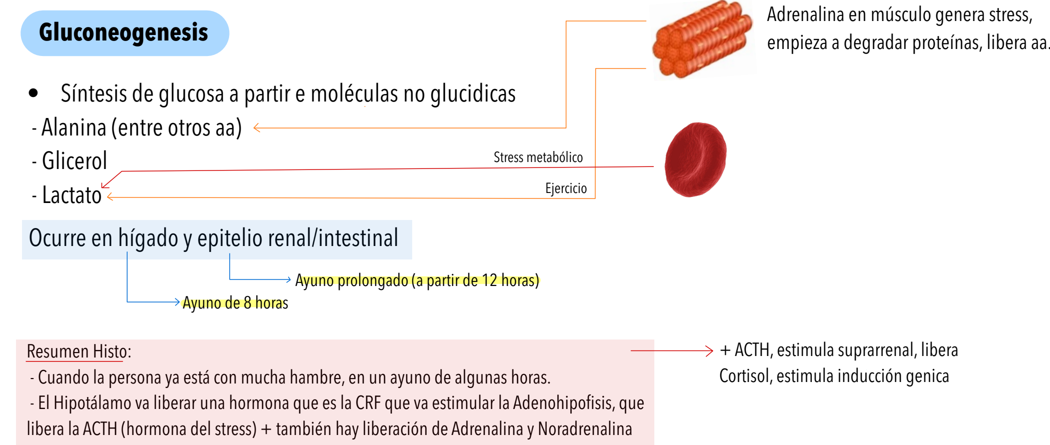
- En eritrocitos ocurre porque no hay mitocondria;
- En los músculos ocurre porque en ejercicio aumenta a demanda de oxígeno para que forme ATP, pero no hay O2 suficiente, haciendo que el músculo entre en hipoxia (hay inhibición de Isocitrato DH y PDH), llevando a que se utilice la Glucolisis anaeróbica.
- Estas dos alternativas llevan al aumento de la [] de Piruvato en el citoplasma.

Ciclo de Cori

- La primera reacción que va ocurrir es a partir de la Lactato DH (LDH), que va reoxidar el NADH formado en la reacción de la enzima Gliceraldehido DH, donde el NAD va volver para participar de la reacción nuevamente y el H va ser adicionado al Piruvato a partir de la LDH, formando el Lactato.
- Esta reacción puede ocurrir al revés, pasando el Lactato a Piruvato, retirando el H.
- El Lactato se disminuye el Ph de la célula, lo que desnaturaliza las proteínas.
- El Lactato después va salir de la célula por un transportador y va para la sangre, luego de eso llega en el Hígado, donde una LDH que está ahí pasa este Lactato a Piruvato, que va terminar generando glucosa por una molécula no glucolitica (reacción de Gluconeogenesis).

- Ciclo de Cori: básicamente es la utilización de todo el Lactato liberado en la torrente sanguínea, que el Hígado absorbe y transforma en Glucosa.

Gluconeogenesis



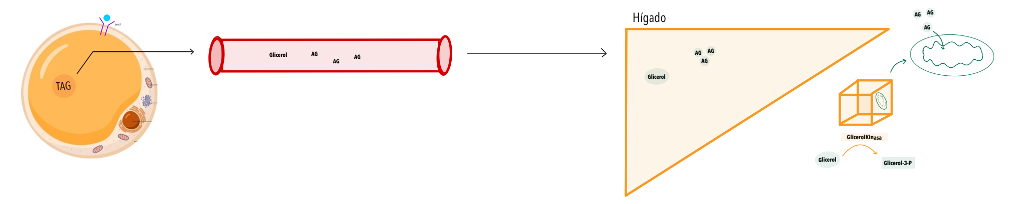
- Síntesis de glucosa a partir e moléculas no glucidicas
  - Alanina (entre otros aa)
  - Glicerol
  - Lactato

Ocurre en hígado y epitelio renal/intestinal
→ Ayuno prolongado (a partir de 12 horas)
→ Ayuno de 8 horas

Resumen Histo:
- Cuando la persona ya está con mucha hambre, en un ayuno de algunas horas.
- El Hipotálamo va liberar una hormona que es la CRF que va estimular la Adenohipofisis, que libera la ACTH (hormona del stress) + también hay liberación de Adrenalina y Noradrenalina

→ + ACTH, estimula suprarrenal, libera Cortisol, estimula inducción genica

- En Adipocito hay receptores beta 3 adrenergicos que estimulan lipolisis, en este adipocito hay TAG (Triacilglicerol), que cuan es catalizado va liberar 3 ácidos grasos y 1 glicerol, que van ser liberados en la torrente sanguínea.

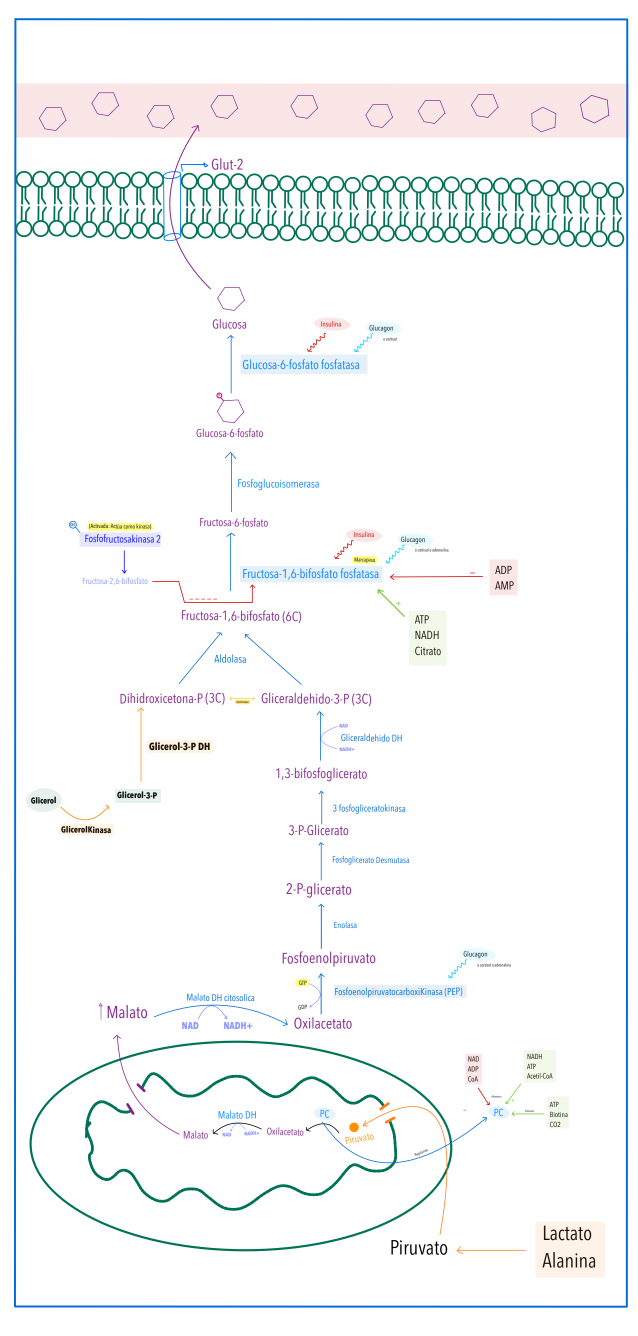


- Cuando liberados en la torrente sanguínea van seguir hasta el Hígado, donde van adentrar en el hepatocito.
- En el hígado hay la enzima Glicerol Kinasa, que fosforila el Glicerol en el C3 generando Glicerol-3-P.
- En la mitocondria el AG va ser fosforilado por la Tiokinasa, generando Acil-CoA, que es un AG activado, que va pasar por la Beta-oxidación (reacción que quiebra AG en moléculas menores), generando varias moléculas de Acetil-CoA y además se utiliza NAD, generando NADH, para cara reacción que forma Acetil-CoA.
- Acetil-CoA va para CK, genera más NADH, va para FO, genera ATP.
- Eso muestra que mismo en ayuno el Hígado va estar lleno de ATP, en una situación de alta energía.
- Este ATP que va ser utilizado para fabricación de la glucosa (Gluconeogénesis).

La vía de la Gluconeogenesis empieza en la mitocondria y va terminar en el citosol y luego la glucosa sale a la sangre para llegar hasta el cerebro. → Bilocular

+ Informaciones:
- En páncreas en este momento hay liberación de Glucagon por las células alfa, que tiene receptor en HÍGADO, ADIPOCITO, pero NO HAY en MÚSCULO.

Vía de la Gluconeogenesis



Regulación

- Piruvato Carboxilasa:

Estimulada por ATP, Biotina y CO2
Modulador alosterico +: ATP, NADH y Acetil-CoA.
Modulador alosterico –: ADP, NAD y CoA.

- PEPck:

Inducción genica por glucagon (o cortisol o adrenalina)

- Fructosa-1,6-difosfato fosfatasa:

Inducción genica por glucagon (o cortisol o adrenalina)
Mod. alosterico +: ATP, Citrato…
Represión genica por insulina
Negativo: Fructosa-2, 6-difosfato (producido por la FFK2, cuando tiene función de Kinasa, desfosforilada).

- Glucosa-6-P fosfatasa:

Inducción genica por glucagon (o cortisol)
Represión genica por insulina

Lactato

- Por la LDH, va ser pasado a Piruvato, que pasa a la mitocondria por la Piruvato Translocasa.

Alanina

- Cuando aumenta la cantidad de Alanina, esta va ser unida a una molécula de Alfa-cetoglutarato, que por la ALAT/GPT genera como producto Piruvato y Glutamato, este Piruvato pasa a la mitocondria.

Glicerol

- Hay la enzima Glicerol Kinasa (hígado), que fosforila el Glicerol en el C3 generando Glicerol-3-P.
- El Glicerol-3-P va ser catalizado por la Glicerol-3-P DH, formando Dihidroxicetona-P, de ahí va seguir toda la vía, siendo una otra manera de formar glucosa.

Vía

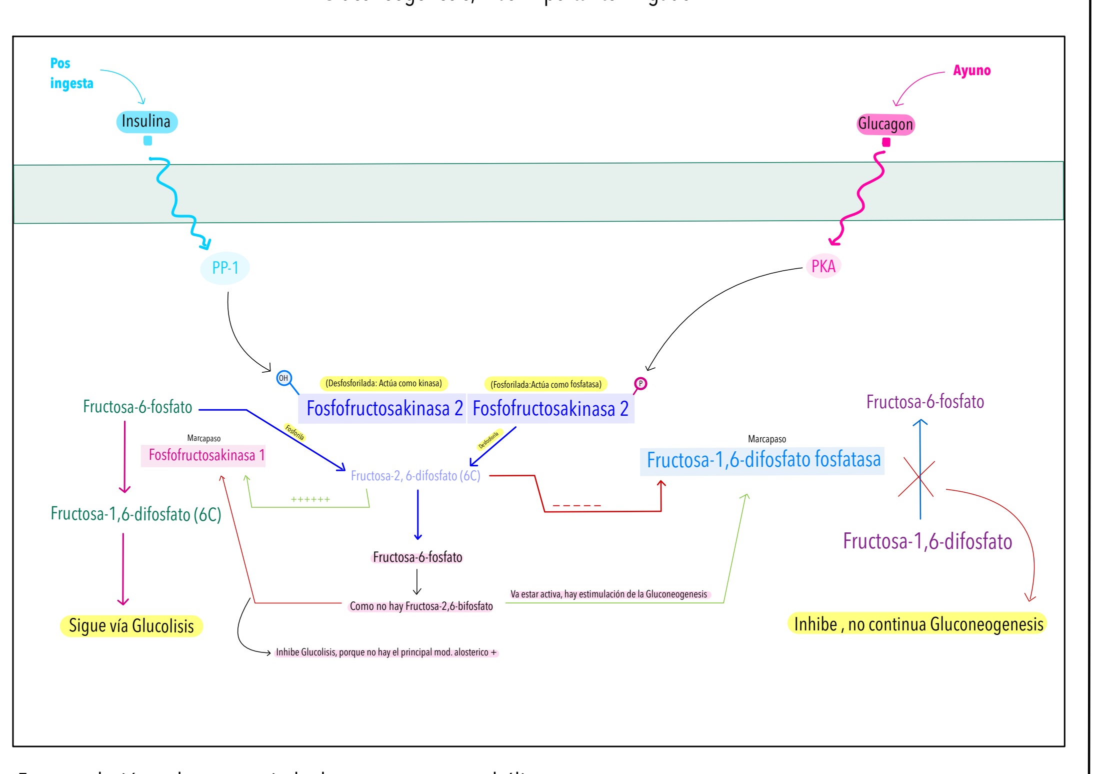
- El Piruvato cuando empieza a aumentar en la mitocondria, hay una enzima que es la Piruvato carboxilasa, que pasa este Piruvato a Oxilacetato.
- Empieza a acumular Oxilacetato y este quiere salir de la mitocondria, pero la MMI es impermeable al Oxilacetato.
- Ademas, en la mitocondria en este momento hay mucho NADH.
- En esta membrana hay un transportador de Malato, de este modo el cuerpo encuentra un modo de pasar el Oxilacetato a Malato.
- La Malato DH va pasar el Oxilacetato a Malato, sacando el protón del NADH y adicionando en el Oxilacetato.
- El Malato va para el citosol y empieza a acumular, donde hay una otra enzima que es la Malato DH citosolica, que utilizando NAD, pasa el Malato a Oxilacetato, generando una molécula de NADH.

*Estas Malatos DH son reguladas por la cantidad que hay de Malato o Oxilacetato, funcionando de acuerdo con la demanda de cada uno.

- La enzima FosfoenolpiruvatocarboxiKinasa (PEPck) va fosforilar el Oxilacetato, generando el Fosfoenolpiruvato.
- Toda la vía de Glucolisis desde reacciones por Enolasa hasta Aldolasa son iguales, formando Fructosa-1,6-difosfato.
- Hay una enzima que se llama Fructosa-1,6-difosfato fosfatasa (MARCAPASO), que va desfosforilar la Fructosa-1,6-difosfato, generando Fructosa-6-P.
- La Fructosa-6-P va pasar a Glucosa-6-P a partir de la Fosfoglucoisomerasa.
- La Glucosa-6-P, va ser desfosforilada por la Glucosa-6-P fosfatasa, generando Glucosa, permitiendo que salga de la célula.
- Aumenta la [] de Glucosa en la célula y va estar baja en sangre, por gradiente de [], esta va pasar a la sangre por el Glut-2.
- Esta Glucosa va ser utilizada por Eritrocitos, va ser mandada para el cerebro, músculo…

Regulación coordinada ⟶ Solo en tejidos que hacen tanto Glucolisis como Gluconeogenesis, mas importante: Hígado

Para que no tenga ciclo fútil



Esta regulación se hace a partir de dos momentos metabólicos

- En pos ingesta hay liberación de insulina que a partir de su cascada de señalización va activar PP-1.

 - Esta fosfatasa va desfosforilar la FFK2, que cuando desfosforilada tiene actividad kinasa y va fosforilar fructosa-6-fosfato, generando fructosa-2, 6-bifosfato.

 - La fructosa-2,6-bifosfato es un importante modulador alosterico positivo de la FFK1, que es la enzima marcapaso de la glucolisis, cuando estimulada va pasar la fructosa-6-P a fructosa-1,6-bifosfato y así sigue toda la cascada de la Glucolisis ya que su enzima marcapaso esta siendo estimulada.

 - Al mismo tiempo, la fructosa-2,6-bifosfato es modulador alosterico negativo de la Fructosa 1,6-bifosfato fosfatasa que es la enzima marcapaso de la Gluconeogenesis, que lo que hace esta enzima es pasar la fructosa-1,6-bifosfato a fructosa-6-P, como esta siendo inhibida, esta reacción no va está ocurriendo, por lo tanto la Gluconeogenesis va está frenada.

- En ayuno, hay liberación de Glucagon, que a partir de su cascada va promover activación de PKA.

 - La PKA va fosforilar la FFK2, que cuando está fosforilada va actuar como fosfatasa, de este modo va desfosforilar la Fructosa-2,6-bifosfato, teniendo así Fructosa-6-P.

 - Como no hay la Fructosa-2,6-bifosfato, no tiene el principal modulador alosterico + de la FFK1, frenando así la Glucolisis.

 - Y no hay el modulador negativo de la Fructosa-1,6-bifosfato fosfatasa, haciendo con que ocurra la Gluconeogenesis.